

# Klassifikation und Benennung von Myopathien

Stephan Neudecker,  
Klinik und Poliklinik für Neurologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle/Saale



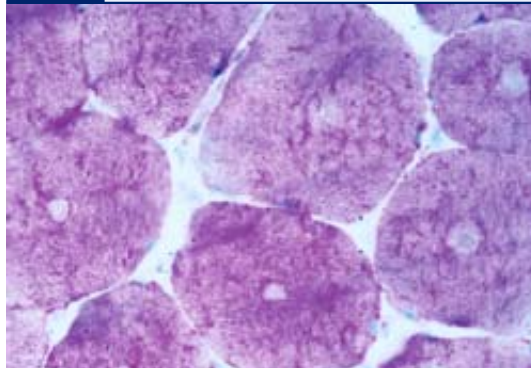
Stephan Neudecker

psychoneuro 2003; 29 (3): 86–93

**Abb. 1** Schematische Darstellung typischer dystrophischer Skelettmuskelveränderungen



**Abb. 2** Quergeschnittene Muskulatur mit Nachweis von „central cores“ in mehreren Fasern bei Central core-Myopathie (PAS-Reaktion)



Muskelerkrankungen wurden in der Vergangenheit vornehmlich nach der klinischen Symptomatik, dem Erstbeschreiber, dem Erkrankungsalter, nach histologischen Besonderheiten oder nach einer Kombination mehrerer derartiger Kriterien benannt und in Krankheitsgruppen unterteilt. Durch die Fortschritte insbesondere auf dem Gebiet der Molekulargenetik und Biochemie konnte mittlerweile für zahlreiche hereditäre Myopathien die jeweiligen pathogenetischen Mutationen nachgewiesen werden. Hierdurch ist es zunehmend möglich, Muskelkrankheiten nach dem zugrunde liegenden Protein- bzw. Gendefekt zu benennen und zu klassifizieren.

Ab der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts mehrten sich Berichte über Patienten mit im Vordergrund der Symptomatik stehenden Atrophien und Paresen der Skelettmuskulatur. Die Genese eines Muskelschwunds wurde zunächst in Veränderungen der motorischen Vorderhornzellen vermutet und die Erkrankung(en) als „progressive Muskelatrophie(n)“ bezeichnet.

In den folgenden Jahrzehnten wurde immer offensichtlicher, dass von neurogenen Muskelatrophien Erkrankungen abzugrenzen sind, die auf einer primär myopathischen Ursache beruhen. In der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts konnten verschiedene Myopathien beschrieben werden, die zunächst nach ihrem Erstbeschreiber (z.B. Duchenne-Muskeldystrophie), nach dem jeweiligen Phänotyp (z.B. fazioskapulohumerale Muskeldystrophie), anhand des Erkrankungsbeginns (z.B. späte juvenile Muskel-

dystrophie) und/oder einer Kombination aus mehreren der genannten Kriterien (z.B. juvenile skapulohumerale Muskeldystrophie Erb) benannt wurden. Der Begriff „progressive Muskeldystrophie“ wurde ab 1884 von Wilhelm Erb eingeführt (1). Erb wollte damit bei dieser Erkrankungsgruppe – im Unterschied zu den Muskelatrophien – auf das klinische und histopathologische Nebeneinander von Hypertrophie und Atrophie sowie auf weitere myopathologische Veränderungen wie Kernvermehrung, Spaltbildung und Vakaturwucherung des endomyzialen Binde- und Fettgewebes hinweisen (Abb. 1), ohne damit eine sichere primär myogene Ursache postulieren zu wollen.

Die erste allgemein akzeptierte und für lange Zeit gültige Klassifikation von Myopathien lieferten Mitte der 50er-Jahre Walton und Natrass (8). Diese stellten den bis dahin bekannten Muskeldystrophien auf der-

selben Hierarchieebene u.a. verschiedene, ebenfalls hereditäre und durch besondere klinische Phänomene charakterisierte Myotonien (z.B. Dystrophia myotonica) sowie einige erworbene Muskelkrankheiten (z.B. thyreotoxische Myopathie) gegenüber.

Fortschritte in der biochemischen Diagnostik ermöglichten ab der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts die Identifizierung verschiedener Myopathien, die auf Defekte von Glykogen-, Glukose- und Lipidstoffwechsel beruhen und als metabolische Myopathien bezeichnet wurden. Die jeweiligen Krankheitsentitäten wurden – teilweise auch synonym – nach dem zugrunde liegenden Enzymdefekt (z.B. Myophosphorylase-Mangel), nach dem Erstbeschreiber (z.B. McArdle-Erkrankung) oder numerisch in der Reihenfolge ihrer Entdeckung (z.B. Glykogenose Typ V) benannt.

Neue Möglichkeiten der myohistologischen Aufarbeitung und Untersuchung führten ebenso seit den 1950er-Jahren zu Beschreibungen von früh beginnenden Muskelerkrankungen mit vergleichbarem Phänotyp und jeweils charakteristischen, namensgebenden Strukturveränderungen (z.B. Central core-Myopathie, Abb. 2), die in der Folge als kongenitale Myopathien zusammengefasst und als Krankheitsgruppe von den Muskeldystrophien abgegrenzt wurden.

Hinsichtlich erworbener Muskelkrankungen gelang der Nachweis, dass entzündliche Veränderungen in der Muskulatur Ausdruck unterschiedlicher Erkrankungen und Pathomechanismen sein können, die zur Gruppe der Myositiden oder Muskelentzündungen zusammengefasst wurden.

Seit Anfang der 80er-Jahre des 20. Jahrhunderts konnten verschiedene Erkrankungen auf eine mitochondriale Genese zurückgeführt werden. Klinisch können sich derartige Mitochondriopathien u.a. als Myopathien und Enzephalomyopathien wie auch in Form von Multisystemerkrankungen präsentieren. Im Jahre 1988 gelang der Nachweis pathogener Veränderungen des mitochondrialen Genoms und eröffnete

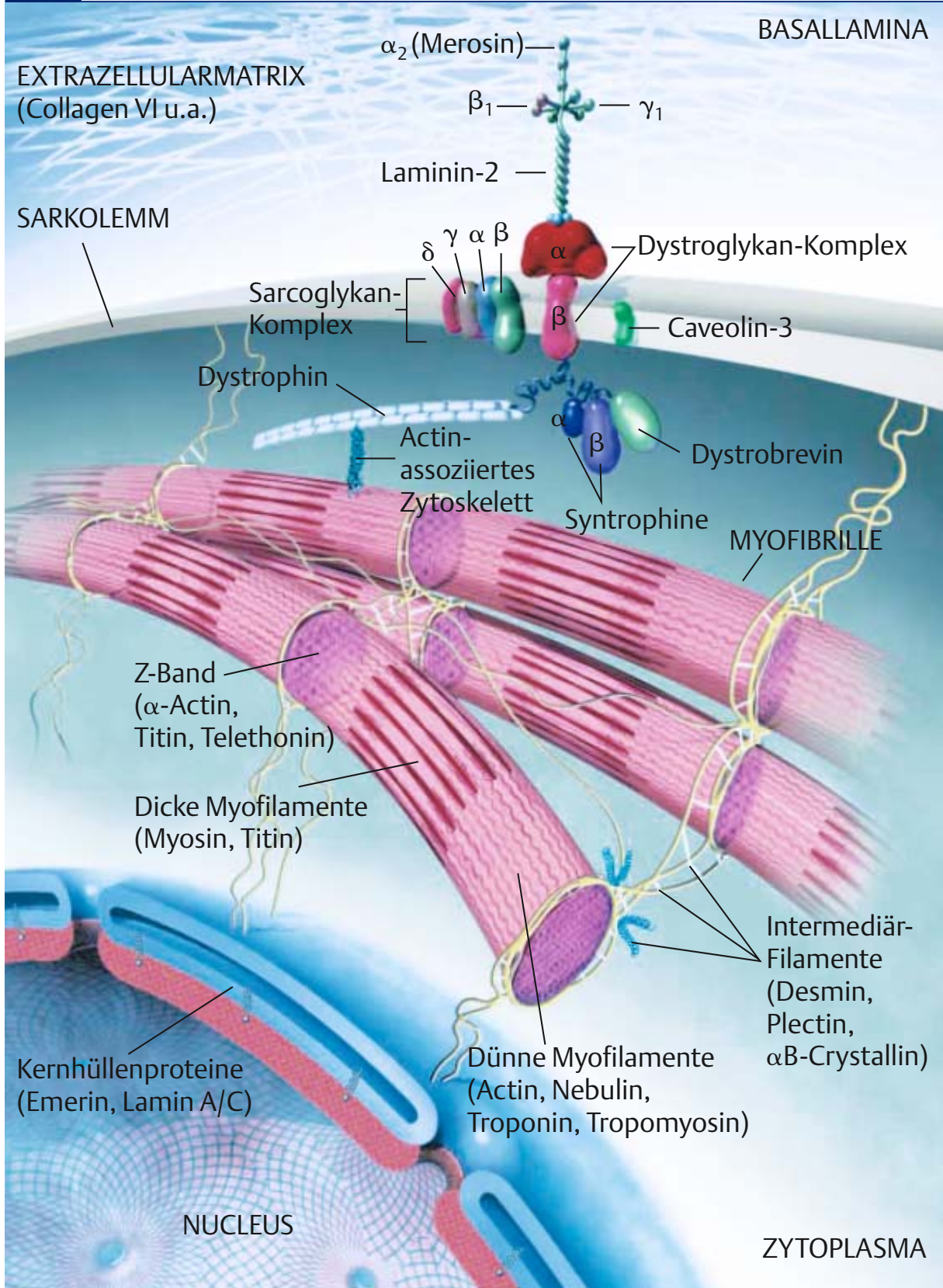
neue Möglichkeiten der Diagnostik (3). Mitochondriale Erkrankungen erhielten ihre Namen entweder nach der im Vordergrund stehenden Symp-

tomatik (z.B. chronisch-progressive externe Ophthalmoplegie), nach dem Erstbeschreiber (z.B. Leigh-Syndrom) oder werden mit einem Akronym be-

**Tab. 1 Hereditäre Myopathien – Teil I: Muskeldystrophien**

Untergruppe	Krankheit	Gendefekt	
Dystrophinopathien	Muskeldystrophie Duchenne	Dystrophin	
	Muskeldystrophie Becker	Dystrophin	
Kernhüllenmyopathien	Muskeldystrophie Emery-Dreifuss	Emerin	
	Muskeldystrophie Hauptmann-Thannhauser	Lamin A/C	
Gliedergürteldystrophien (LGMD)	LGMD1A (Myotilinopathie)	Myotilin	
	LGMD1B (Laminopathie)	Lamin A/C	
	LGMD1C (Caveolinopathie)	Caveolin 3	
	LGMD1D	?	
	LGMD1E	(Filamin 2 ?)	
	LGMD2A (Calpainopathie)	Calpain 3	
	LGMD2B (Dysferlinopathie)	Dysferlin	
	LGMD2C ( $\gamma$ -Sarkoglykanopathie)	$\gamma$ -Sarkoglykan	
	LGMD2D ( $\alpha$ -Sarkoglykanopathie)	$\alpha$ -Sarkoglykan	
	LGMD2E ( $\beta$ -Sarkoglykanopathie)	$\beta$ -Sarkoglykan	
	LGMD2F ( $\delta$ -Sarkoglykanopathie)	$\delta$ -Sarkoglykan	
	LGMD2G (Telethoninopathie)	Telethonin	
	LGMD2H	TRIM32 (E3-Ubiquitin-Ligase)	
	LGMD2I	FKRP (Fukutin-assoziiertes Protein)	
	LGMD2J (Titinopathie)	Titin	
Distale Myopathien	Welder-Myopathie	?	
	Markesberry-Griggs-Myopathie	?	
	Udd-Myopathie (Titinopathie)	Titin	
	Laing-Myopathie	?	
	Nonaka-Myopathie (HIBM2)	GNE	
	Miyoshi-Myopathie (Dysferlinopathie)	Dysferlin	
Kongenitale Muskeldystrophien (CMD)	CMD mit primärem Merosin-Mangel (Merosinopathie / MDC1A)	Laminin $\alpha$ 2 (Merosin)	
	CMD mit sekundärem Merosin-Mangel 1 (MDC1B)	?	
	CMD mit sekundärem Merosin-Mangel 2 (MDC1C)	FKRP	
	CMD mit Integrin $\alpha$ 7-Mangel (Integrinopathie)	Integrin $\alpha$ 7	
	Fukuyama-CMD (Fukutinopathie)	Fukutin	
	Muscle-eye-brain Erkrankungen (Santavouri-CMD, Walker-Warburg-Syndrom)	POMT1 (O-Mannosyltransferase 1)	
	Ullrich-CMD (UCMD / Collagenopathie / sklero-atonische Muskeldystrophie)	Collagen VI $\alpha$ 2	
	CMD mit rigid spine (RSMD1)	SEPN1 (Selenoprotein 1)	
	?	Fazioskapulohumerale MD (FSHD)	?
	?	Okulopharyngeale MD (OPMD)	Poly-A-bindendes Protein 2
?	Bethlem-Myopathie (Collagenopathie)	Collagen VI $\alpha$ 1-3	

**Abb. 3** Schematische Darstellung ausgewählter Bestandteile einer Muskelfaser und ihre räumlichen Beziehungen zueinander



Modif. nach Dalakas MC et al., New England Journal of Medicine 2000; 342: 770–780, mit freundlicher Genehmigung des Verlags

zeichnet (z.B. MELAS- Syndrom). Das zunehmende Verständnis hormoneller Veränderungen sowie die immer exakteren Möglichkeiten der klinisch-chemischen Labordiagnostik zeigten, dass die Skelettmuskulatur über die bekannten Schilddrüsenerkrankungen hinaus auch durch andere endokrine Veränderungen geschädigt werden kann.

Die generelle Erweiterung des pharmakologisch-therapeutischen Spektrums in der Medizin führte zu der Erkenntnis, dass viele Medikamente neben ihrer erwünschten spezifischen Wirkung mit unterschiedlichen Pathomechanismen zu einer Vielzahl medikamentöser Myopathien führen können.

Die Identifikation des Strukturproteins Dystrophin als Ursache einer Muskeldystrophie im Jahre 1987 (2) stellte einen Meilenstein in der Myologie und zugleich einen Wendepunkt in der bis dahin üblichen Nomenklatur und Klassifikation von Myopathien dar. Mit dieser bahnbrechenden Entdeckung war es erstmals möglich, einer Muskelkrankheit das

**Tab. 2 Hereditäre Myopathien –Teil II: Myopathien mit Strukturbesonderheiten (kongenitale Myopathien)**

Krankheit	Gendefekt
Nemaline-Myopathien	NEM1 = TPM3 ( $\alpha$ -Tropomyosin) NEM2 = Nebulin NEM3 = ACTA1 ( $\alpha$ -Actin) NEM4 = TPM2 ( $\beta$ -Tropomyosin) NEM5 = TNNT1 (Troponin T)
Central core-Myopathie	RyR1 (Ryanodinrezeptor 1)
Multicore/Minicore-Myopathie	RyR1 SEPN1
zentronukleäre Myopathie	MYF6 (Myogener Faktor 6)
myotubuläre Myopathie	MTM1 (Myotubularin)
kongenitale Fasertypendisproportion	?
myofibrilläre Myopathien (Desmin-Myopathien)	Desmin $\alpha$ B-Crystallin
Myopathie mit tubulären Aggregaten	?

**Tab. 3 Hereditäre Myopathien –Teil III: Myotone Myopathien und Ionenkanalkrankheiten**

Untergruppe	Krankheit	Gendefekt
myotone Myopathien	myotone Dystrophie (DM1)	DMPK (Myotonin-Protein-Kinase)
	proximale myotone Myopathie (PROMM/DM2)	ZNF9 (Zink-Finger-Protein 9)
Chloridkanal-Myotonien	Myotonia congenita Thomsen	CLC1 (muskulärer Chloridkanal)
	Myotonia congenita Becker	CLC1
Natriumkanal-Myotonien	hyperkaliämische periodische Paralyse	SCN4A ( $\alpha$ -Untereinheit des Natriumkanals)
	hypokaliämische periodische Paralyse 2	SCN4A
	Paramyotonia congenita Eulenburg Natrium-sensitive Myotonie	SCN4A SCN4A
Kalziumkanal-Myotonien	hypokaliämische periodische Paralyse 1	DHPR (Dihydropyridin-Rezeptor)
Kaliumkanal-Myotonien	Andersen-Syndrom (periodische Paralyse mit Herzrhythmusstörungen)	KCJN2 (Kaliumkanal-assoziiertes Peptid)
	hypokaliämische periodische Paralyse 3	KCJN2
?	maligne Hyperthermie	MHS1 = RyR1 MHS2 (SCN4A?) MHS3 MHS4 MHS5 = DHPR MHS6

mutierte Genprodukt zuzuordnen. In den folgenden anderthalb Jahrzehnten gelang dies für eine große Zahl hereditärer Myopathien, wobei unterschiedliche zelluläre Bestandteile (z.B. Sarkolemm, Kernmembran, Myofibrillen, Intermediärfilamente, Extrazellulärmatrix) betroffen sein können (Abb. 3). Bei vielen anderen Muskelerkrankungen ist bisher lediglich der Genort bekannt. Die Konsequenzen für die Bezeichnung von hereditären Muskelkrankheiten sind erheblich. Aktuell befin-

den wir uns in einer noch nicht abgeschlossenen Phase, in der man vielfach dazu über geht, Myopathien nach dem jeweils zugrunde liegenden Protein- bzw. Gendefekt zu benennen, wobei aktuell die herkömmliche und die „moderne“ Bezeichnung häufig noch synonym verwendet werden (6). Da einerseits phänotypisch sehr ähnliche Myopathien auf völlig verschiedenen Proteindefekten beruhen können und andererseits verschiedene Mutationen im selben Gen und sogar ein

und dieselbe Mutation zu völlig unterschiedlichen klinischen Syndromen führen können, wird dies auch Auswirkungen auf die Klassifikation von Myopathien haben. Diesbezüglich ist anzunehmen, dass die bisherige Praxis des Zusammenfassens von Muskelerkrankungen nach klinischen, pathologischen, elektromyographischen bzw. biochemischen Kriterien (4) ebenfalls einer an der Lokalisation bzw. Funktion der jeweils mutierten Proteine orientierten Ordnung weichen wird (5).

**Tab. 4 Hereditäre Myopathien –Teil IV: Metabolische Myopathien**

Untergruppe	Krankheit	Gendefekt
Myopathien mit Defekten des Glukose- und Glykogenstoffwechsels (Muskelglykogenosen)	Glykogenose Typ II (Saure-Maltase-Mangel / infantile Form = Morbus Pompe)	$\alpha$ -1,4-Glukosidase
	Glykogenose Typ III Cori-Forbes (Debranchingenzym-Mangel)	Amylo-1,6-Glukosidase
	Glykogenose Typ V McArdle (Myophosphorylase-Mangel)	muskuläre Phosphorylase
	Glykogenose Typ VII Tarui (Phosphofruktokinase-Mangel)	Phosphofruktokinase
	Danon-Syndrom (X-chromosomale vakuoläre Myopathie und Kardiomyopathie)	LAMP2 (Lysosom-assoziiertes Membranprotein)
Myopathien mit Defekten des Fettstoffwechsels (Lipidspeichermyopathien)	Carnitin-Palmytoyl-Transferase II (CPT II)-Mangel	CPT II
	muskulärer Carnitin-Mangel	Na <sup>+</sup> -abhängiger Carnitin-Transporter
Myopathien mit Defekten des Purinstoffwechsels	Myoadenylatdeaminase-Mangel	AMPD1 (Myoadenylatdeaminase)
Myopathien mit Defekten der oxidativen Phosphorylierung (mitochondriale Myopathien)	chronisch-progressive externe Ophthalmoplegie (CPEO)	singuläre Deletionen der mtDNA multiple Deletionen der mtDNA mit nukleären Mutationen - Twinkle - ANT1 (Adenin-Nukleotid-Translokator) - POLG (DNA-Polymerase $\gamma$ ) tRNA Leu u.a.
	MELAS-Syndrom (mitochondriale Enzephalomyopathie mit Laktatazidose und Schlaganfällen)	u.a.
	MERRF-Syndrom (Myoklonusepilepsie mit ragged red-Fasern)	tRNA Lys u.a.
	Lebersche hereditäre Optikusneuropathie (LHON)	MTND4 (NADH-Dehydrogenase-Untereinheit) u.a.
	NARP-Syndrom (Neuropathie, Ataxie, Retinopathia pigmentosa)	ATPase6
	Leigh-Syndrom	ATPase6 SURF1 (Surfeit-Protein) SCO2 (COX-Synthese-Protein) u.a.
MNGIE-Syndrom (Myoneurogastrointestinalenzephalopathie)	Thymidin-Phosphorylase multiple Deletionen der mtDNA	

Die keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebenden Tabellen 1–6 stellen den Versuch eines Kompromisses dar, Elemente einer traditionellen Unterteilung/Klassifikation mit – soweit möglich – an den pathophysiologischen Grundlagen orientierten Krankheitsbezeichnungen zu verbinden.

Die große Vielfalt von ganz unterschiedlichen Myopathien macht deutlich, dass eine moderne Diagnostik von Patienten mit offensichtlichen Muskelerkrankungen nicht nur auf die Elektrophysiologie, CK-Bestimmung und herkömmliche

histologische Untersuchung beschränkt sein kann, sondern ein umfassendes Repertoire an immun-histochemischen, biochemischen und molekularbiologischen Methoden erfordert (7,9).

#### Summary

*In the past, definition and classification of myopathies have been categorized by their clinical appearance, by their original describer, by age, by histological hallmarks or by a mix of these criterias. Due to the progress in understanding the molecular basis of*

*myopathies it is now possible to link most of the hereditary disorders of skeletal muscle to their pathogenetic mutations. As a consequence, the majority of muscle diseases now can be nominated and classified based on their genetic abnormalities or protein defects.*

#### Key words

Myopathy – neuromuscular disorders – classification

#### Literatur

1. Erb W: Dystrophia muscularis progressiva. Klinische und pathologisch-anatomische Studien. Dt Z Nervenheilkunde 1891; I: 13–94, 173–261
2. Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM: Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. Cell 1987; 51: 919–928
3. Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA: Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. Nature 1988; 311: 717–719
4. Karpati G, Hilton-Jones D, Griggs RC (eds): Disorders of voluntary muscle. Cambridge, Cambridge University Press, 7th ed. 2001, 374–84
5. Karpati G (ed.): Structural and molecular basis of skeletal muscle diseases. Basel, ISN Neuropath Press, 2002
6. Neuromuscular Disorders: Gene Location Table: [www.elsevier.com/locate/nmdgenetable](http://www.elsevier.com/locate/nmdgenetable)
7. Pongratz D, Zierz S (Hrsg.): Neuromuskuläre Erkrankungen. Köln, Deutscher Ärzteverlag, 2003 (im Druck)
8. Walton JN, Natrass FJ: On the classification, natural history and treatment of the myopathies. Brain 1954; 77: 169–230
9. Zierz S, Jerusalem F: Muskelkrankheiten. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 3. Aufl. 2003 (im Druck)

**Tab. 5 Hereditäre Myopathien unklarer Zuordnung**

Krankheit	Gendefekt
Brody-Syndrom	SERCA1 (sarkoplasmatische Ca <sup>2+</sup> -ATPase)
Barth-Myopathie	Taffazzin
McLeod-Syndrom	XK (Membrantransporter)
Rippling-Syndrom	Caveolin 3
Schwartz-Jampel-Syndrom	Perlecan

**Tab. 6 Erworbene Myopathien**

Krankheit	Krankheit bzw. Noxe
Entzündliche Muskelkrankheiten	Polymyositis Dermatomyositis Einschlusskörpermyositis Erreger-bedingte Myositiden (viral, bakteriell)
Endokrine Myopathien	hyperthyreote Myopathie (endokrine Ophthalmoplegie) hypothyreote Myopathie (Hoffmann-Syndrom) hyperparathyreote Myopathie hypoparathyreote Myopathie Nebennierenrinden-induzierte Myopathie Akromegalie-induzierte Myopathie
Medikamentös-toxische Muskelschädigung	Alkohol AZT Chloroquin Cyclosporin Herbizide Kortikosteroide Lipidsenker Neuroleptika Organophosphatester uvm.
Paraneoplastische Muskelschädigung	Amyloid-Myopathie Decorin-Myopathie

#### Korrespondenzadresse:

Dr. S. Neudecker  
Klinik und Poliklinik für Neurologie  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Ernst-Grube-Str. 40  
D-06097 Halle/Saale  
e-mail:  
[stephan.neudecker@medizin.uni-halle.de](mailto:stephan.neudecker@medizin.uni-halle.de)